

# Über den zeitlichen Verlauf spezifischer und unspezifischer antagonistischer Reaktionen

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

**Markus Vest**

von Basel

---

Basel · 1948

Basler Druck- und Verlagsanstalt



# Über den zeitlichen Verlauf spezifischer und unspezifischer antagonistischer Reaktionen

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von  
**Markus Vest**  
von Basel

---

Basel · 1948

Basler Druck- und Verlagsanstalt

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Anleitung  
von Herrn Prof. Dr. R. Meier



Die Ursache der Wirkungsspezifität von Arzneimitteln aufzuklären, ist eine Frage, der sich die Pharmakologie in den letzten Jahrzehnten mehr und mehr zugewandt hat. Daß die Spezifität einer Arzneimittelwirkung bei der Anwendung solcher Stoffe die Voraussetzung für eine entsprechende Wirksamkeit ohne Beeinträchtigung anderer Organfunktionen ist, braucht nicht besonders betont zu werden. Es ist deshalb ohne weiteres klar, daß Anhaltspunkte für die Faktoren, die die Spezifität der Wirksamkeit einer bestimmten chemischen Struktur bestimmen, allgemeine Fragen von größter Wichtigkeit zu fördern vermögen. Das hervorragende Buch von A. J. Clark (1) über die Reaktionen der Arzneimittel mit der Zelle gibt eine so ausgezeichnete Übersicht über die allgemeinen Probleme, die sich hier stellen, daß auf eine eingehende Diskussion hier verzichtet werden kann.

Im allgemeinen können verschiedene Wege für die Charakterisierung der Reaktionsform einer Arzneimittelwirkung beschritten werden. Die genaue Charakterisierung der Wirkung gibt eine Möglichkeit, Wirkungen verschiedenen Spezifitätsgrades voneinander zu differenzieren. Die Spezifität der Arzneimittelwirkung an einem bestimmten Objekt ist dabei zunächst nur dadurch charakterisiert, daß das spezifisch wirksame Mittel in wesentlich kleinerer Konzentration an diesem Objekt wirkt als an anderen. Verglichen mit anderen Substanzen mit mehr unspezifischer Wirkung ist somit auch im allgemeinen die wirksame Konzentration eines spezifisch wirkenden Arzneimittels gegenüber derjenigen eines unspezifisch wirkenden erheblich niedriger, doch braucht dies nicht in jedem Falle so zu sein. Eine ganze Reihe von Arzneimittelwirkungen zeigen ihren hohen Spezifitätsgrad erst dann, wenn sie als antagonistische Wirkungen auftreten, das heißt, sie zeigen ihre pharmakologischen Besonderheiten erst dann, wenn durch ein primär wirksames Agens an einem bestimmten Objekt eine Wirkung hervorgerufen wird. So zeigt zum Beispiel Atropin nur dann eine besondere Wirksamkeit, wenn eine Acetylcholincontraktion ausgelöst wurde, oder Ergotamin und andere Sympathikolytika nur dann ihre spezifische Wirksamkeit, wenn eine Erregung durch Adrenalin bereits erfolgt ist. Diese Wirkungen haben praktisch und auch hinsichtlich ihrer pharmakologischen Aufklärung ein besonderes Interesse offenbar dadurch, daß sie, nur als antagonistische Wirkungen in Erscheinung tretend, bestimmte Beziehungen zu einem bestimmten Reaktionsvorgang zu besitzen scheinen.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur genauen Charakterisierung des Reaktionsverhaltens antagonistischer Reaktionen. Vor allen Dingen wird die genaue Feststellung des Dosiswirkungsverlaufes der antagonistischen Reaktion und die Aufstellung von Dosiswirkungskurven bei verschieden hochgradiger Wirkung des primär wirksamen Stoffes angewandt, weiterhin kann die Charakterisierung des Eintrittes der Gleichgewichtsverteilung des Wirkstoffes von der Lösung zum beeinflussten Objekt in Betracht gezogen werden.

Es sind alle diese Untersuchungen in einer großen Zahl von Arbeiten für bestimmte Objekte und für bestimmte antagonistische Paare benutzt worden. Es zeigen sich aber hinsichtlich der Deutung derartiger Versuche häufig dadurch Schwierigkeiten, daß die chemische Struktur der verwandten oder verglichenen Substanzen zu verschieden ist, so daß nicht ohne weiteres entschieden werden kann, ob gewisse Unterschiede im

Reaktionsverhalten wirklich durch die spezifische Wirksamkeit der Substanz und nicht durch die verschiedenartige chemische Struktur der verglichenen Stoffe bedingt sind.

Durch die Untersuchungen von Meier, Müller, (2 und 3), Pellmont (4), Bucher (5) und anderen wurden in der Reihe der von Hartmann, Isler (6), Miescher, Urech und Mitarbeitern dargestellten Imidazoline Substanzen gefunden, welche trotz großer chemischer Ähnlichkeit verschiedenartige spezifische Wirkungen besitzen. Diese Substanzen dürften deswegen anderen, ähnlich wirksamen gegenüber den Vorzug besitzen, daß verschiedenartiges Reaktionsvermögen auf Grund abweichender chemischer Struktur weniger in Betracht gezogen werden muß. Es wurden deshalb diese Stoffe von Meier und Mitarbeitern herangezogen, um bestimmte Fragen des Reaktionsverhaltens und des Zusammenhanges derselben mit der spezifischen Wirksamkeit dieser Stoffe aufzuklären. Pellmont und Meier (7) berichteten besonders über das Verhalten der Dosiswirkungsbeziehungen verschiedener sympathikomimetischer Stoffe und kamen zu dem Resultat, daß die sympathikomimetisch wirkenden Imidazoline einen gleichartigen Wirkungsverlauf nehmen wie das Adrenalin. Sie nahmen dies als einen Anhaltspunkt dafür, daß die Imidazoline einen typisch sympathikomimetischen Wirkungscharakter besitzen, und glaubten dieses nur dann ausschließen zu dürfen, wenn es einen weiteren Reaktionsort am Substrat gebe, mit dem die Imidazoline in wesentlich kleineren Konzentrationen reagieren als das Adrenalin mit dem sympathikomimetischen. Dieser Schluß ist ohne zwingende Beweise nicht ohne weiteres annehmbar. Meier hat in diesem Zusammenhange besonders darauf hingewiesen, daß es von großer Wichtigkeit ist, antagonistische Reaktionen für die Analyse heranzuziehen, und daß hier besonders ein Vergleich des Verhaltens spezifisch und unspezifisch wirksamer Substanzen notwendig ist, damit tatsächlich das in einer Versuchsserie gefundene quantitative Verhalten mit der spezifischen Wirkung des Stoffes in direkte Abhängigkeit gebracht werden kann.

Im Zusammenhang mit diesen Arbeiten wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob hinsichtlich des Reaktionsverhaltens von verschiedenen Stoffen, die eine verschiedengradig spezifische Wirkung besitzen, Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Reaktion festzustellen sind. Für die Feststellung dieser Befunde werden drei verschiedene Wirkungssysteme verwendet, die Erregung durch Acetylcholin, die Erregung durch Adrenalin und die Erregung durch Histamin. Es wird die antagonistische Wirkung solcher Stoffe untersucht, die gegenüber der primären Wirkung (Erregung) zum Teil eine hohe, zum Teil eine geringe Spezifität besitzen, und zwar besonders Vertreter aus der Reihe der Imidazoline, von denen Antihistamin und sympathikolytisch-sympathikomimetisch wirkende Stoffe benutzt werden. Weiterhin werden Atropin und einzelne andere typische Antagonisten zum Vergleich herangezogen. Die Versuche für Acetylcholin und Histamin wurden am isolierten Darm des Meerschweinchens durchgeführt, da sie an diesem eine typische Kontraktur hervorbringen. Adrenalin ruft am Darm im allgemeinen keine Kontraktion hervor, so daß für die Prüfung des Reaktionsverhaltens dieser Substanz die isolierte Samenblase entsprechend dem Vorgehen von Rothlin (8) verwendet wurde.

Um den zeitlichen Verlauf einer antagonistischen Wirkung genau festzulegen, muß die primäre Wirkung konstant und reproduzierbar sein und dem antagonistischen Effekt immer gleiche Bedingungen bieten. Dies wird am besten erreicht, wenn mit der minimalen Konzentration, die noch eine maximale Wirkung hervorruft, gearbeitet wird. Weiterhin muß der antagonistische Effekt der Stärke nach gleichartig und möglichst nicht maximal sein, um gewisse Abweichungen, wie sie in der individuellen Empfindlichkeit des Objektes liegen, erkennen zu können. Es müssen somit diese Reaktionsbedingungen vorerst abgeklärt werden, sollen verwertbare Resultate erhalten werden. Die Realisierung derartiger Versuchsbedingungen ist nicht einfach und in einzelnen Versuchsserien nicht in vollkommen idealer Weise erreicht.

# I. Versuche am Meerschweinchendarm

## *Methodik*

Verwendet wurde der isolierte Meerschweinchendarm in der Anordnung nach Magnus. Zur Vermeidung von Eigenbewegungen wurde der Darm vor Beginn der Versuche 1½ Stunden lang im Eisschrank gehalten. Die Bewegung der Darmstückchen wurde bei gleichbleibender Hebelbelastung auf einem Rußkymographion aufgezeichnet. Als Nährflüssigkeit diente mit Sauerstoff durchperlte Tyrodelösung, die eine konstante Temperatur von 35° C hatte. Der Inhalt der Küvetten betrug 50 cm³. Die angegebenen Dosen beziehen sich auf die Endkonzentration in der Küvette.

Die kontraktionserregende Substanz (Histamin in einer Verdünnung von  $5 \cdot 10^{-8}$  entsprechend 2,5 γ, beziehungsweise Acetylcholin in einer solchen von  $10^{-7}$  entsprechend 5 γ) wurde genau 3 Minuten wirken gelassen, so daß die maximale Kontraktionshöhe für die verwendete Konzentration erreicht wurde. Danach wurde ausgewaschen und 5 Minuten gewartet, während welcher Zeit der Darm seine Ausgangslage wieder einnahm. Zu Beginn des Versuches wurde die Einheitsdosis Histamin beziehungsweise Acetylcholin so oft gegeben, bis die Kontraktionsgröße konstant blieb. Dann erst wurde mit der Prüfung der hemmenden Substanzen begonnen. Diese wurden in einer Serie 10, 5, 3 und 1 Minuten vor der erregenden Substanz gegeben, und am Schluß der Serie wurden Agonist und Antagonist gleichzeitig zugesetzt. Die Konzentrationen der hemmenden Stoffe wurden in jedem Fall so gewählt, daß bei keiner der verschiedenen Einwirkungszeiten des Antagonisten die primär erregende Wirkung des Agonisten ganz aufgehoben wurde. Zwischen je zwei Ausschlägen in Anwesenheit eines Hemmers wurde Histamin beziehungsweise Acetylcholin allein gegeben, um zu prüfen, ob sich die Empfindlichkeit des Organs nicht geändert hatte. Es ergaben sich Kurven wie in Abbildung 1.

### *1. Die Wirksamkeit gegenüber Histamin*

Für Antistin liegt die für eine 60–80%ige Hemmung der Histaminkontraktion benötigte Konzentration bei  $10^{-7}$ , was mit den Angaben von Meier und Bucher (5) übereinstimmt. Das sympathicolytisch wirkende Präparat 7337 (= 3134/59) muß in einer Konzentration von  $3,2 \cdot 10^{-6}$ , das Sympathicomimeticum 2020n in einer solchen von  $5 \cdot 10^{-6}$  angewendet werden. Für Adrenalin beträgt die wirksame Konzentration  $10^{-6}$  und für Atropin  $1,8 \cdot 10^{-6}$ . Die Wirksamkeit des letzteren weicht etwas ab von den Angaben von Dale und Laidlaw (9) und Mac Kaye (10), ist aber in Übereinstimmung mit Angaben von Bernheim (11) und Guggenheim (12). Wie man sieht, hat Adrenalin nach Antistin die besten histaminolytischen Eigenschaften, muß aber immerhin in 10mal höherer Dosis angewendet werden. Von den übrigen Präparaten ist Atropin 18mal, 7337 32mal, 2020n 50mal weniger wirksam als Antistin. Doch sind die Unterschiede zwischen Adrenalin, Atropin, 7337 und 2020n nicht bedeutend, so daß sie zusammengefaßt und vom Antistin, das eine mehr spezifische Wirkung entfaltet, gesondert werden können.

## 2. Der zeitliche Verlauf der antagonistischen Reaktionen gegenüber Histamin

Um den Wirkungsverlauf bei den einzelnen Substanzen besser vergleichen zu können, wurden Zeitwirkungskurven hergestellt. Diese erhält man, indem man die Zeit in Minuten auf der Abszisse, und die bei Anwesenheit des Hemmers sich ergebenden Ausschläge in Prozent der ohne Hemmer erhaltenen Kontraktionshöhe auf der Ordinate aufträgt. Es ergeben sich Kurven entsprechend der Abbildung 2. Diese Kurven sollten im Idealfalle den gleichen Endpunkt der Reaktion besitzen, als Zeichen, daß der erreichte antagonistische Effekt in allen Fällen identisch ist. Dies ist nicht bei allen Kurven der Fall. Es dürfen deshalb bei ungleichem maximalem Effekt nicht Parallelverschiebungen der Kurven entsprechend diesen Endpunkten in Betracht gezogen werden. Die Betrachtungsgrundlage gibt vielmehr der qualitative Verlauf der Kurven. Ganz allgemein kann aus der Darstellung dieser Kurven entnommen werden, daß mit einer Ausnahme die Kurven einen ähnlichen Verlauf aufweisen und die hemmende Wirkung auf Histamin mit der Dauer der Einwirkung zunimmt. Weiter zeigt sich, daß bei 5 Minuten langer Einwirkung der Antagonisten meist das Maximum der Wirkung erreicht ist und eine Verlängerung der Exposition keinen wesentlichen Wirkungszuwachs mehr bringt. Betrachtet man die Kurven im einzelnen, so ergibt sich, daß die geprüften Imidazoline Antistin und 2020n sowie mit kleinen Abweichungen 7337 nach dieser Darstellung einen durchaus gleichartigen Wirkungscharakter haben, denn ihre Kurven laufen weitgehend parallel. Es liegt nur an den verwendeten Konzentrationen, wenn sich die Kurven nicht decken. Eine Verwandtschaft ist aber auch zwischen den Imidazolin- und Adrenalin zu erkennen. Daß bei letzterem die Wirkung bei 5 und 10 Minuten langer Einwirkung leicht abnimmt, dürfte durch oxydative Zersetzung bedingt sein, wie sich aus Abbildung 3 ergibt, wo Ascorbinsäurezusatz den Wirkungsabfall bei diesen Zeitwerten verhindert.

Einen vollständig anderen zeitlichen Verlauf nimmt die Wirkung des Atropins gegenüber Histamin. Das Ausmaß seiner Hemmung ist von der Dauer der Exposition unabhängig, das heißt, es ist gleichgültig, ob man das Atropin 10 Minuten vor dem Histamin oder gleichzeitig mit ihm gibt. Die Ursache dafür ist unklar, eine Möglichkeit wäre, daß bei der großen Haftfähigkeit von Atropin trotz anscheinend völliger Reversibilität beim Auswaschen eine latente Alkaloidrestwirkung zurückbleibt, die bei erneuter Atropingabe in Erscheinung tritt. Eine ähnliche Erklärung gibt Brügger (14) für die Hemmwirkung des Ergotamins auf die Adrenalin- und Meerschweinchenblasekontraktion. Der Befund steht in Widerspruch zu der Angabe von Bernheim (11), der fand, daß der antagonistische Effekt des Atropins bis zu einem gewissen Grad mit der Länge der Zeit, während der dieses am Darm wirken konnte, wechselte.

## 3. Die Wirksamkeit gegenüber Acetylcholin

Bei der Prüfung der Hemmwirkung der verwendeten Substanzen gegenüber der Acetylcholin- und Darmkontraktion zeigt sich Atropin am wirksamsten, wird doch nur eine Konzentration von  $3,2 \cdot 10^{-9}$  benötigt, um eine deutliche Hemmung zu erzielen. Dem Atropin am nächsten kommt das Adrenalin mit  $5 \cdot 10^{-7}$ . Es wirkt hier schon in etwas geringerer Konzentration als gegenüber Histamin. Weiter folgen in abnehmender Wirksamkeit Antistin mit  $5 \cdot 10^{-6}$ , das Präparat 7337 mit  $8 \cdot 10^{-6}$  und das Präparat 2020n mit  $1,8 \cdot 10^{-5}$ . Atropin entfaltet also hier eine spezifische Wirkung. Es ist mehr als 100mal wirksamer als Adrenalin, welches seinerseits 10mal stärker wirkt als Antistin, das am besten hemmende Präparat aus der Gruppe der untersuchten Imidazoline. Doch sind die Dosen für die Präparate 7337 und 2020n nur wenig höher. Keines der Imidazoline zeigt gegenüber Acetylcholin eine Wirksamkeit, die spezifisch genannt werden könnte.

#### 4. Der zeitliche Verlauf der antagonistischen Reaktionen gegenüber Acetylcholin

Aus der Darstellung in Abbildung 3 ist zu entnehmen, daß auch im Falle von Acetylcholin die Zeitwirkungskurven, mit Ausnahme des Präparates 2020n, einen weitgehend parallelen Verlauf aufweisen. Die Kurvenform des Atropins, das beim Antagonismus gegenüber Histamin den stark abweichenden Verlauf seiner zeitlichen Wirkung aufwies, ist hier in keiner Weise auffällig. Adrenalin mit einem Zusatz von  $10^{-5}$  Ascorbinsäure zur Vermeidung oxydativen Zerfalls hat anscheinend bei 10 Minuten langer Einwirkung das Maximum seiner Wirkung noch nicht ganz erreicht. Aber auch seine Kurvenform nähert sich, wie auch die der übrigen Substanzen, in mehr oder minder vollkommener Weise dem Bild einer Hyperbel, wie es auch die Kurven im Falle des Histaminantagonismus tun.

Ein abweichender Verlauf zeigt sich beim Präparat 2020n. Während anfänglich die Hemmwirkung mit der Zeit zunimmt, ist zwischen 1 und 5 Minuten das Umgekehrte der Fall. Bei weiterer Verlängerung der Expositionszeit steigt die Wirkung wieder an. Es ist denkbar, daß dabei am Anfang eine spezifische Hemmung auftritt, die nach vorübergehender teilweiser Enthemmung einer unspezifischen Lähmung Platz macht.

## II. Versuche an der Samenblase des Meerschweinchens

### *Methodik*

Die angewendete Methode stimmt weitgehend mit der von Rothlin (8) und Brügger (14) zur quantitativen Prüfung der sympathikolytischen Eigenschaften von Mutterkornalkaloiden ausgearbeiteten Methode überein. Als Testorgane dienen die Samenblasen geschlechtsreifer Meerschweinchen im Gewicht von 500—800 g. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet. Darauf entnahm man die Samenblasen unter Vermeidung jeder Alteration. Sofort nach der Entnahme wurden die Organe in die 50 cm<sup>3</sup> fassenden Küvetten eines Thermostaten gebracht und dort bei 38° C und Sauerstoffdurchperlung eine halbe Stunde zur Anpassung an das veränderte Milieu belassen. Als Nährflüssigkeit diente Lockelösung.

Die Hemmwirkung der untersuchten Substanzen auf die Adrenalinkontraktion der Samenblasen wurde in der gleichen Weise wie am Darm geprüft. Die Substanzen wurden 5, 3, 1 Minuten vor und gleichzeitig mit dem Adrenalin zugesetzt. Die Adrenalin-konzentration betrug  $3,2 \cdot 10^{-6}$ . Zwischen den einzelnen Adrenalingaben wurden Pausen von 15 Minuten eingeschaltet, da die Rückkehr zur Ausgangslage bei den Samenblasen träger erfolgt als am Darm. Es ergeben sich Kurven wie in Abbildung 4.

### *1. Die Wirksamkeit gegenüber Adrenalin*

Es zeigt sich, daß alle untersuchten Verbindungen, also Antistin, 7337, Priscol und Atropin, die Adrenalinkontraktion der Samenblasen antagonistisch zu beeinflussen vermögen. Die für die einzelnen Substanzen gegenüber Adrenalin benötigten Konzentra-

tionen liegen mit  $3,2 \cdot 10^{-5}$  bis  $5 \cdot 10^{-5}$  im allgemeinen höher als gegenüber Histamin und Acetylcholin. Eine Ausnahme macht das Präparat 7337. Es hat ausgeprägte sympathikolytische Eigenschaften, was sich darin äußert, daß seine wirksame Konzentration  $3,2 \cdot 10^{-7}$  beträgt, also 100mal geringer ist als bei Antistin, Atropin und Priscol. Es ist dies ein weiteres Beispiel dafür, daß ein Körper aus der Imidazolingruppe zum sympathischen Substrat eine höhere Affinität besitzt als Adrenalin. Das am Darm hemmende Präparat 2020n erregt die Samenblase schon in einer Konzentration von  $10^{-7}$ , was auf seine sympathikomimetischen Eigenschaften, wie sie Pellmont und Meier (7) an der isolierten Extremität festgestellt haben, zurückzuführen ist. Priscol wirkt an der Samenblase gegenüber Adrenalin antagonistisch, ist also sympathikolytisch wirksam, was die bisherigen Befunde bestätigt. (Hartmann und Isler (6), Meier und Müller (2) und andere.)

## *2. Der zeitliche Verlauf der antagonistischen Reaktionen gegenüber Adrenalin*

Die in der gleichen Weise wie oben hergestellten Kurven zeigen eine gewisse Ähnlichkeit des Wirkungsverlaufes untereinander. Dabei ist die Übereinstimmung von Atropin und Antistin einerseits und von Priscol mit 7337 andererseits besonders weitgehend. Priscol ist ein schwächeres, 7337 ein sehr ausgeprägtes Sympathikolytikum. Auffallend ist, daß sich hier die Kurvenform mehr einer Geraden nähert, während sie am Darm meist den Verlauf einer Hyperbel aufweist. Nur den Kurvenverlauf bei Atropin könnte man auch als sehr gestreckte Hyperbel deuten. Daß dieses Verhalten nicht durch eine Eigentümlichkeit des Organs bedingt ist, zeigt eine Kontrolle der Atropin-Acetylcholin- und Antistin-Histamin-Verhältnisse an der Samenblase, wobei sich wie am Darm hyperbelähnliche Kurven ergaben.

## *Diskussion*

Neben Dosiswirkungskurven ist die Aufstellung von Zeitwirkungskurven eine der gebräuchlichsten Methoden zur Charakterisierung der Wirkung chemischer Stoffe. Dabei sind zwei Arten zu unterscheiden:

1. Die Geschwindigkeit des Eintrittes eines Alles-oder-Nichts-Effektes, zum Beispiel Tod von Bakterien.
2. Messen einer abgestuften Wirkung, zum Beispiel Kontraktion eines glatten Muskels. Diese letztere interessiert hier besonders.

Hill (15) untersuchte den zeitlichen Verlauf der Nikotinkontraktur des Rectus abdom. des Frosches. Aus der Tatsache, daß der Verlauf dieser Kontraktion durch eine Formel erfüllt wurde, die einen chemischen Prozeß ausdrückte, schloß er auf die chemische Natur des Reaktionsvorganges. Braun (16), Gaddum (17) und andere fanden, daß die Hemmwirkung von Ergotamin gegenüber Adrenalin am isolierten Kaninchenuterus erst nach Stunden eintrat, während Issekutz und Leinzinger (18), Rothlin (19) und andere am Kaninchendarm schon in wenigen Minuten einen vollen Ergotamineffekt erhielten. Die Tatsache, daß bei zwei ähnlichen Geweben und einem vermutlich gleichen chemischen Grundvorgang sich solche Unterschiede im zeitlichen Verlauf ergaben, machte es wahrscheinlich, daß die gemessene Zeit keine direkte Beziehung zum zugrunde liegenden chemischen Prozeß hatte. Zum gleichen Schluß kam Clark (1), der fand, daß die Antwort eines Gewebes (Rectus abdom. des Frosches) auf physikalische Änderung (Belastung) eine Kurve ergab, welche in Verlauf und Zeitverhältnissen den durch Stoffwir-

kung verursachten Veränderungen glich. Immerhin ließ er die Möglichkeit offen, daß der allgemeine Verlauf einer Zeitwirkungskurve einen Hinweis auf die mögliche Natur eines Reaktionsvorganges geben könnte.

Unternimmt man es, an Hand der erhaltenen Befunde, festzustellen, ob Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Reaktion verschiedener Stoffe mit verschiedengradig spezifischer Wirkung vorhanden sind, so muß zuerst abgeklärt werden, ob

1. die Stoffe mit hoher Spezifität,
2. die Stoffe mit gleicher chemischer Struktur oder
3. alle untersuchten Stoffe

einen gleichen Reaktionsverlauf aufweisen.

Nun zeigen die Stoffe mit hoher Spezifität, nämlich Antistin gegenüber Histamin, Atropin gegenüber Acetylcholin und das Präparat 7337 gegenüber Adrenalin recht ähnliche Zeitwirkungskurven. Aber auch die Stoffe mit gleicher chemischer Struktur, die Imidazoline, lassen unter sich und auch mit den übrigen untersuchten Substanzen in fast allen Fällen eine Parallelität ihres zeitlichen Reaktionsverhaltens erkennen. Dies kann einerseits bedeuten, daß allen diesen Reaktionen ein einheitlicher Prozeß, sei es nun eine Diffusion oder eine Adsorption, eigen ist, der sich in dieser Darstellung manifestiert und einen in der Tiefe sich abspielenden spezifischen Vorgang überdeckt, oder aber dieser spezifische, physikalisch-chemische Vorgang kommt als solcher in den Kurven zum Ausdruck. Er wäre dann für alle untersuchten Stoffe, ob sie nun in geringerer oder höherer Dosis wirken, gleich. Ein Entscheid darüber, welche Reaktion im einzelnen Fall vorliegt, ist durch die Analyse von Zeitwirkungskurven und ähnliche Methoden nicht möglich. Es müßten dazu die Konzentrationen der reagierenden Stoffe in der Zelle bestimmt werden.

Obwohl also die wirklichen Vorgänge verborgen bleiben, darf vielleicht aus den vorliegenden Befunden doch entnommen werden, daß der Wirkungscharakter der untersuchten Stoffe unter sich weitgehend ähnlich ist. Es läßt sich dann für die Imidazoline eine Übereinstimmung im Reaktionsverhalten mit Stoffen wie Adrenalin und Atropin annehmen. Allerdings ist unter den untersuchten Imidazolinen keines mit ausgesprochen parasymphathikolytischer Wirkung. Der Angriffspunkt dürfte gegenüber Histamin, wie der des Histamins selbst (Guggenheim) (12) am Gewebe, gegenüber Acetylcholin am parasymphathischen und gegenüber Adrenalin am sympathischen Substrat liegen. Dabei scheint es nur von der chemischen Struktur abzuhängen, welches System so bevorzugt ist, daß ein stark spezifischer Effekt erzielt wird. Vielleicht ließe sich sogar der Schluß ziehen, daß die Verschiedenheit der einzelnen Substrate zumindest gegenüber den Imidazolinen nicht sehr weitgehend sein kann.

## Zusammenfassung

Es wird untersucht, ob Unterschiede der Zeitwirkungskurve bei der antagonistischen Reaktion von Stoffen mit hoher und geringer Wirkungsspezifität vorhanden sind. Verwendet werden vor allem Substanzen mit ähnlicher chemischer Grundstruktur, um Unterschiede des Reaktionsverhaltens durch eine Differenz im chemischen Aufbau möglichst auszuschalten, besonders Imidazolinderivate. Es wurden folgende antagonistisch wirkende Stoffe gegenüber der Wirkung des Histamins, Acetylcholins und Adrenalins untersucht: Antistin, 7337, 2020n, Prisco, Adrenalin und Atropin.

Der zeitliche Verlauf der antagonistischen Reaktion als Ausdruck der Einstellung eines «Reaktionsgleichgewichtes» wird an Hand von Zeitwirkungskurven für die verschiedenen Gruppen verglichen.

Der zeitliche Verlauf verschiedener antagonistischer Reaktionen, zum Beispiel gegenüber Histamin und Adrenalin ist am gleichen Objekt in vielen Fällen ähnlich.

Die Reaktionen an Darm und Samenblase ergeben nicht vollständig gleiche Verlaufskurven.

Die Zeitwirkungskurven sind praktisch gleichartig bei Imidazolinderivaten, auch wenn die Spezifität der antagonistischen Wirksamkeit, gemessen an der wirksamen Konzentration, verschieden ist.

Stoffe abweichender chemischer Struktur zeigen bei ausgesprochener spezifischer Wirkung eine gleichartige Zeitwirkungskurve, andere verhalten sich abweichend. Eine Erklärung hierfür kann zunächst nicht gegeben werden. Nur ausnahmsweise zeigen Stoffe gleichartiger Wirkungsrichtung eine bevorzugte Ähnlichkeit des Verlaufes der Zeitwirkungskurve.

Diese Befunde zeigen, daß Stoffe ähnlicher und zum Teil auch recht abweichender chemischer Struktur mit sehr unterschiedlicher Wirksamkeit keine Unterschiede hinsichtlich der Einstellung eines «Reaktionsgleichgewichtes» ergeben, gemessen an der Zeitwirkungskurve der antagonistischen Reaktion.

Die Ursache der spezifischen Wirksamkeit liegt somit im allgemeinen nicht in dem verschiedenartigen Ablauf der Einstellung eines physikalisch-chemischen Gleichgewichtes.

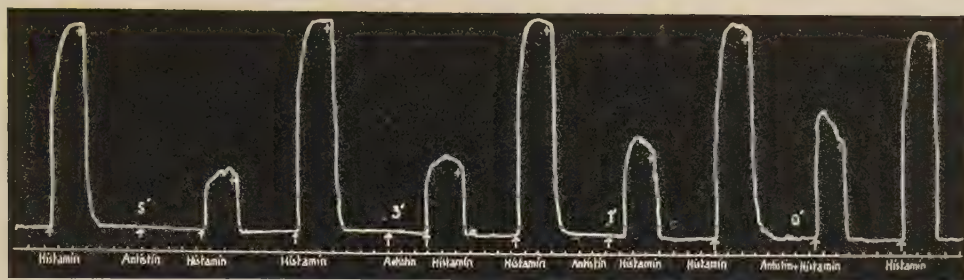


Abbildung 1

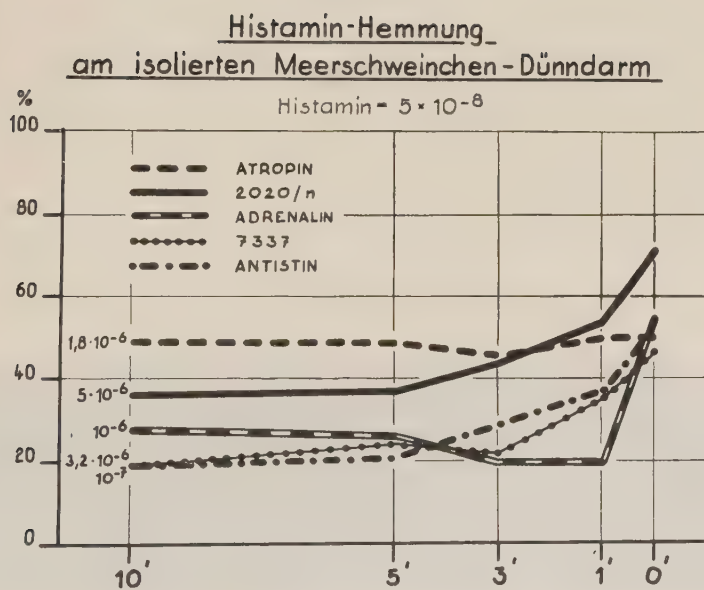


Abbildung 2

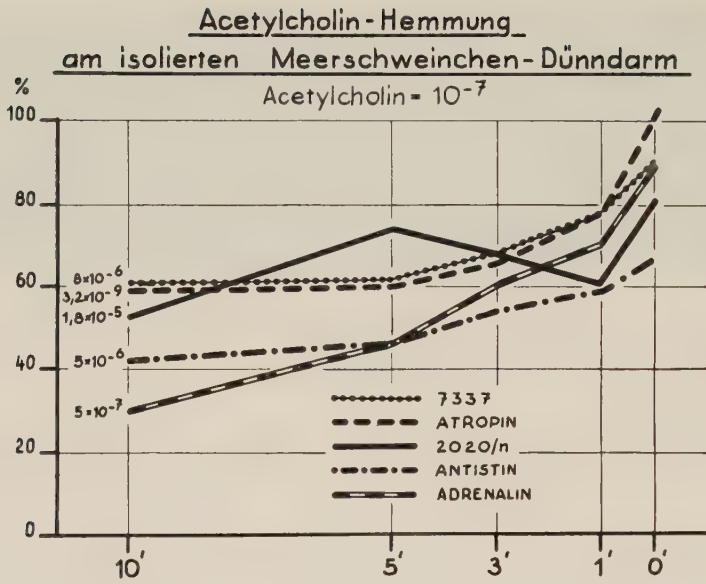


Abbildung 3

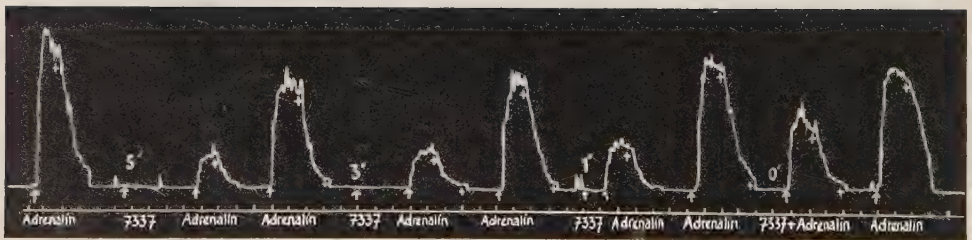


Abbildung 4

# Adrenalin-Hemmung an der isolierten Meerschweinchen-Samenblase

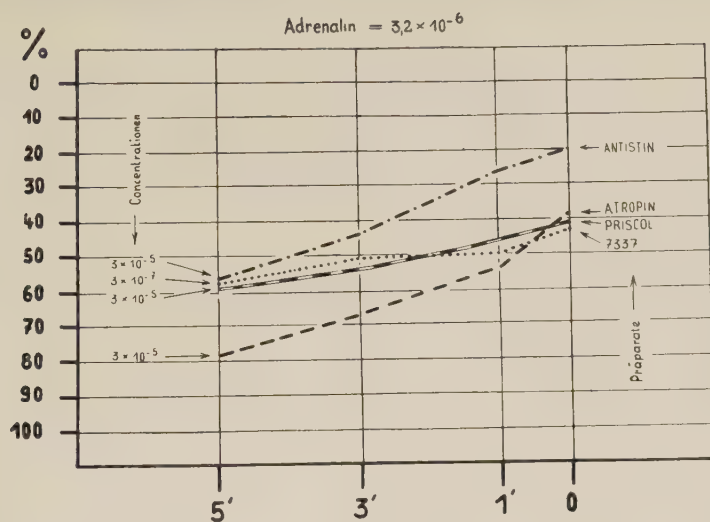


Abbildung 5

## Literaturverzeichnis

1. Clark, A. J.: General Pharmacology, Hdb. exper. Pharmak., Band 4, Springer, Berlin 1937.
2. Meier, R., und Müller, R.: Schweiz. med. Wschr. 69, 127 (1939).
3. Meier, R., und Müller, R.: Schweiz. med. Wschr. 71, 554 (1941).
4. Pellmont, B.: Schweiz. med. Wschr. 74, 1314 (1944).
5. Meier, R., und Bucher, K.: Schweiz. med. Wschr. 76, 294 (1946).
6. Hartmann, M., und Isler, H.: Arch. f. exper. Path. 192, 141 (1939).
7. Pellmont, B., und Meier, R.: Helv. Physiol. Acta 5, 178 (1947).
8. Rothlin, E.: Klin. Wschr. 4, 1437 (1925).
9. Dale, H. H., und Laidlaw, P. P.: J. Physiol. 41, 318 (1910/11).
10. Mac Kaye, M. E.: Amer. J. Physiol. 95, 527 (1930).
11. Bernheim, F.: J. Pharmac. 42, 441 (1931).
12. Guggenheim, M.: Die biogenen Amine, Basel, Karger 1940.
13. Bernheim, F.: Amer. J. Physiol. 104, 433 (1933).
14. Brügger, J.: Helv. Physiol. Acta 3, 117 (1945).
15. Hill, A. V.: J. Physiol. 39, 361 (1909).
16. Braun, J.: Arch. f. exper. Path. 108, 96 (1925).
17. Gaddum, J. H.: J. Physiol. 61, 141 (1926).
18. Issekutz, B. von, und Leinzinger, M. V.: Arch. f. exper. Path. 128, 165 (1928).
19. Rothlin, E.: J. Pharmac. 36, 657 (1929).







